



GESTÃO DA QUALIDADE LABORATORIAL:

é preciso entender as
variáveis para controlar
o processo e garantir a
segurança do paciente



1. Introdução

Os laboratórios de análises clínicas são fundamentados em um processo dinâmico que se inicia na coleta do espécime diagnóstico (amostra biológica obtida adequadamente para fins de diagnóstico laboratorial) e termina com a emissão de um laudo. Didaticamente, o processo pode ser dividido em três fases: pré-analítica, analítica e pós-analítica.

A fase pré-analítica consiste na preparação do paciente, coleta, manipulação e armazenamento do espécime diagnóstico, antes da determinação analítica. Ou seja, engloba todas as atividades que precedem o ensaio laboratorial, dentro ou fora do laboratório de análises clínicas (1).

A fase analítica inicia-se com a validação do sistema analítico, através do controle da qualidade interno na amplitude normal e patológica, e se encerra, quando a determinação analítica gera um resultado (2). Já a fase pós-analítica, inicia-se, após a geração do resultado analítico, quantitativo e/ou qualitativo, sendo finalizada, após a entrega do laudo conforme legislação vigente (3).

2. Fontes de variação nos ensaios laboratoriais

2.1 Variabilidade biológica

Os componentes biológicos presentes nos fluídos orgânicos apresentam uma flutuação constante de seus níveis. Estas variações afetam a interpretação dos analitos de uso diagnóstico (4).

Os principais fatores que influenciam na magnitude da variação dos parâmetros biológicos foram classificados em três grupos: as variáveis pré-analíticas, analíticas e biológicas, as quais podem ser observadas na Fig.1.

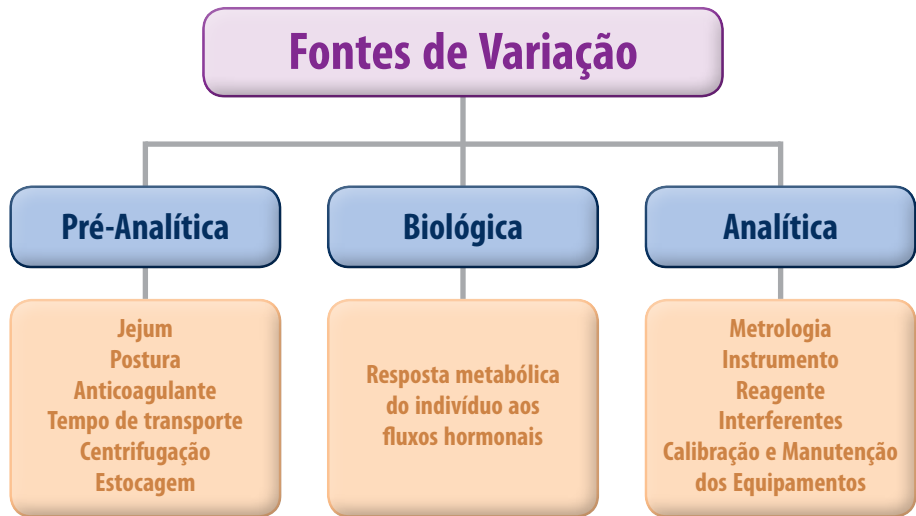


Fig. 1 – Principais fontes de variação nos ensaios laboratoriais.

Picheth et al., analisaram os níveis de triglicérides sérico em duas amostras diferentes obtidas de 895 pacientes. O qual verificou uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,0001$), após apenas reforçar aos pacientes a importância do jejum de 12 a 14 horas na segunda tomada de amostra (5). Este exemplo caracteriza o efeito do jejum sobre os resultados laboratoriais.

No entanto, para os triglicérides, mesmo que bem padronizadas as etapas pré-analíticas, o mesmo sofre uma flutuação em torno da média de 22%, em termos de variabilidade biológica intra-individual,(6).

A variabilidade biológica é uma “variação natural, de ocorrência fisiológica, própria do indivíduo, independente das variáveis pré-analíticas” (7).

A variabilidade biológica é o reflexo da flutuação nas concentrações dos analitos bioquímicos (substratos, enzimas, eletrólitos) em torno de seus pontos de equilíbrio ou homeostáticos. Esta fonte de variação, também descrita como fisiológica, é resultante da resposta do organismo aos diferentes estímulos fisiológicos em especial à ação hormonal. Sendo mostrados na tabela 1, vários fatores que atuam sobre a variabilidade biológica.



TABELA 01. FATORES QUE COMPÕEM A VARIAÇÃO BIOLÓGICA, adaptado de HENNY, *et al.* 2000.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Idade• Sexo• Menarca• Puberdade• Ciclo Menstrual• Gravidez• Pós-Parto• Lactação• Menopausa• Consumo de etanol• Consumo de Café• Tabagismo• Exercício físico | <ul style="list-style-type: none">• Estresse• Exposição à luz• Permanência no leito• Frio• Jejum• Deficiências nutricionais• Dieta vegetariana• Deficiências vitamínicas• Xenobióticos• Pressão sangüínea• Polimorfismo• Fatores étnicos• Variações geográficas |
|---|---|
- Variação intraindividual

A resposta individual e peculiar aos estímulos faz com que a amplitude desta variação biológica, também, oscile entre os indivíduos (8). Portanto, a variabilidade biológica intra-individual é composta das muitas, e freqüentemente sutis alterações do metabolismo normal (9).

A variabilidade interindividual caracteriza a variação entre os indivíduos presentes em uma população estudada.

A quantificação da variabilidade biológica é realizada de forma indireta. Sendo a variabilidade total de um analito, cuja fase pré-analítica foi cuidadosamente conduzida, observada em espaço de dias, semanas ou meses e expressa em coeficiente de variação ou variância, é descontada da variabilidade analítica, estimada pelos ensaios de imprecisão, (10, 11).

Conhecer esta importante fonte de variação possibilita ao farmacêutico-bioquímico compreender eventuais divergências entre um resultado e o “resultado esperado” pelo clínico solicitante.

2.2 Fase extra-analítica

Atualmente, entende-se como fase extra-analítica a somatória dos procedimentos e processos relacionados as fases pré e pós-analítica (12).

A fase pré-analítica é responsável por mais de dois terços de todos os erros atribuídos ao laboratório de análises clínicas (13-16), e há apenas alguns procedimentos de rotina para a detecção de não conformidades neste domínio de atividades (12, 17). Nesta fase, os procedimentos que envolvem a flebotomia, fundamental para a obtenção do espécime diagnóstico sanguíneo, são poucos estudados no que diz respeito às principais fontes de erros e os procedimentos relacionados ao processo de gestão da qualidade (18, 19).

A coleta do espécime diagnóstico sanguíneo para exames laboratoriais de rotina, no Brasil, são tradicionalmente realizados por técnicos, auxiliares de enfermagem, técnicos de enfermagem e enfermeiros, conhecidos internacionalmente como flebotomistas, seguindo as orientações do CLSI.

Neste contexto, alguns detalhes pré-analíticos e procedimentos são críticos, tais como:

- a) o tempo adequado de jejum antes da coleta de sangue (20);
- b) uso apropriado dos tubos de coleta a vácuo (21-23) e aditivos (24-26);
- c) adequação da coleta do sangue, armazenamento e centrifugação (27-29); e
- d) estrita conformidade com as recomendações quanto ao tempo de aplicação do torniquete (1, 30-35).

Os resultados laboratoriais influenciam aproximadamente de 60% a 70% das decisões médicas (36) e, portanto, pode afetar o diagnóstico e/ou o tratamento dos pacientes (37).

Identificar e quantificar as fontes de erro associadas à fase extra analítica assim como, realizar uma análise crítica do CLSI H3-A6 Procedimentos para a Coleta do espécime diagnóstico sanguíneo por punção venosa (38) possibilita aos flebotomistas e os gestores da qualidade dos laboratórios de análises clínicas garantir a segurança dos pacientes.



Laudos de testes laboratoriais para que sejam acurados dependem de uma flebotomia adequada, com a qual se obtêm amostras representativas do status fisiológico do indivíduo.

As diversas variáveis pré-analíticas devem ser controladas de forma a preservar a representatividade e a integridade do espécime diagnóstico (17). Portanto, a padronização de procedimentos com foco no controle e minimização dos erros pré-analíticos é essencial para a obtenção de resultados confiáveis (39).

Identificar e quantificar as fontes de erro associados ao laudo laboratorial também é de fundamental importância, pois são baseadas nas informações reportadas nestes documentos que o corpo clínico acompanha seus pacientes.

Porém, ainda, há carência de ferramentas eficientes que auxiliem os profissionais do laboratório na análise de consistência dos indicadores da qualidade na fase extra-analítica (12, 17, 19, 27).

2.3 Fase analítica

Picheth et al., em um estudo interlaboratorial, envolvendo 36 laboratórios da região sul do Brasil, avaliou o controle de qualidade na determinação glicêmica, enviando aos laboratórios participantes amostras de glicose dissolvidas em ácido benzóico saturado e 25% de glicerol, nas concentrações de 20, 200 e 1000 mg/dL. Onde os resultados sugerem que hipoglicemias estão sendo detectadas, com eficiência, pela maioria dos participantes; já a amostra de 200 mg/dL mostra que 25,7% dos participantes enviaram resultados não aceitáveis e para a amostra de 1000 mg/dL, 55,9% dos participantes não atingiram os valores desejáveis. Mostrando que a maioria dos participantes, cerca de 60%, necessita aprimorar os procedimentos de controle de qualidade objetivando acurácia analítica e a relevância clínica dos resultados (40).

O estudo demonstrado por Picheth et al. (40), ilustra muito bem um grande problema enfrentado pelos laboratórios de análises clínicas, a variabilidade analítica, diferença entre os valores verdadeiros e os valores obtidos. No entanto, as variáveis analíticas atualmente vêm sendo minimizadas, devido à implantação dos



programas de controles de qualidade interno e externo, onde é possível avaliar precisão e exatidão metodológica respectivamente (18). O Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ) da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC) é um provedor muito respeitado e com ótimas ferramentas para auxiliar os gestores da qualidade na redução desta variabilidade

Entende-se por controle de qualidade, o processo estatístico que monitora e avalia os processos analíticos utilizando dados coletados de ensaios com produtos de controle de qualidade, os quais são materiais líquidos ou liofilizados, de origem humana, animal ou química que são utilizados para monitorar a qualidade e consistência dos processos analíticos(41).

Atualmente, o diagnóstico laboratorial de diabetes e das dislipidemias, por exemplo, possuem valores muito específicos para estabelecer a conduta fármaco-terapêutica. A Associação Americana de Diabetes (ADA) preconiza que uma glicemia de jejum superior ou igual a 126 mg/dL, confirmada por nova coleta, caracterize o diagnóstico de *Diabetes mellitus* ou, ainda, uma glicemia superior a 200 mg/dL, a qualquer hora do dia e em quaisquer condições, desde que acompanhada e sinais característicos (42). Já a IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias, definem a estratificação de risco e a conduta terapêutica, através de determinações da concentração sérica dos triglicérides, do colesterol total e suas frações.

A PROPOSTA DA COMISSÃO DE ANÁLISES CLÍNICAS DO CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA É FORNECER PERIODICAMENTE FERRAMENTAS AOS FARMACÊUTICOS ATUANTES NAS ANÁLISES CLÍNICAS, PARA AUXILIAR NA GESTÃO DA QUALIDADE E GARANTIR A SEGURANÇA DOS PACIENTES. PARA ALCANÇAR ESTE OBJETIVO IREMOS TRABALHAR EM CONJUNTO COM O PESQUISADOR MSc. GABRIEL LIMA-OLIVEIRA, AUTOR PREMIADO DIVERSAS VEZES PELA AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY (AACC) EM TEMAS RELACIONADOS À GESTÃO DA QUALIDADE E FASE PRÉ-ANALÍTICA.



3. Referências bibliográficas

1. Lima-Oliveira G, Barcelos LF, Correia JA, Guimaraes JC, Neufeld PM, Grinberg I. Quality management in pre analytical phase part I: Critical analyze of CLSI H3-A6. RBAC2011;43(2):83-6.
2. ISO. Medical laboratories — Particular requirements for quality and competence ISO 15189. 2 ed2007.
3. ANVISA-BRAZIL. RDC 302 - Technical Regulations for Clinical Laboratory Operation. ANVISA; 2005.
4. Girelli WF, Silva PH, Fadel-Picheth CM, Picheth G. Biological variability in hematological quantities. RBAC2004;36(1):23-7.
5. PICHETH G, SCARTEZINI M, ALCÂNTARA VM, MONTEIRO RA, MARIANO C, JAWORSKI MCG, et al. *Quanto podem variar duas determinações sucessivas de triglicérides?* Laes & Haes2001;6(128):174-90.
6. Sebastian-Gambaro MA, Liron-Hernandez FJ, Fuentes-Arderiu X. Intra- and inter-individual biological variability data bank. Eur J Clin Chem Clin Biochem1997 Nov;35(11):845-52.
7. Kroll MH. Evaluating sequential values using time-adjusted biological variation. Clin Chem Lab Med2002 May;40(5):499-504.
8. Fraser CG. Biological variation in clinical chemistry. An update: collated data, 1988-1991. Arch Pathol Lab Med1992 Sep;116(9):916-23.
9. Fraser CG, Williams P. Short-term biological variation of plasma analytes in renal disease. Clin Chem1983 Mar;29(3):508-10.
10. Morrison B, Shenkin A, McLelland A, Robertson DA, Barrowman M, Graham S, et al. Intra-individual variation in commonly analyzed serum constituents. Clin Chem1979 Oct;25(10):1799-805.
11. Shephard MD, Penberthy LA, Fraser CG. Short- and long-term biological variation in analytes in urine of apparently healthy individuals. Clin Chem1981 Apr;27(4):569-73.



12. Lippi G, Fostini R, Guidi GC. Quality improvement in laboratory medicine: extra-analytical issues. *Clin Lab Med*2008 Jun;28(2):285-94, vii.
13. Wallin O, Soderberg J, Van Guelpen B, Stenlund H, Grankvist K, Brulin C. Preanalytical venous blood sampling practices demand improvement--a survey of test-request management, test-tube labelling and information search procedures. *Clin Chim Acta*2008 May;391(1-2):91-7.
14. Lippi G, Bassi A, Brocco G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Preanalytic error tracking in a laboratory medicine department: results of a 1-year experience. *Clin Chem*2006 Jul;52(7):1442-3.
15. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem*2007 Jul;53(7):1338-42.
16. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem*1997 Aug;43(8 Pt 1):1348-51.
17. Lippi G, Guidi GC. Risk management in the preanalytical phase of laboratory testing. *Clin Chem Lab Med*2007;45(6):720-7.
18. Lima-Oliveira GdS, Picheth G, Sumita NM, Scartezini M. Quality control in the collection of diagnostic blood specimens: illuminating a dark phase of preanalytical errors. *J Bras Patol Med Lab*2009;45:441-7.
19. Lippi G, Guidi GC. Preanalytic indicators of laboratory performances and quality improvement of laboratory testing. *Clin Lab*2006;52(9-10):457-62.
20. Lippi G, Lima-Oliveira G, Salvagno GL, Montagnana M, Gelati M, Picheth G, et al. Influence of a light meal on routine haematological tests. *Blood Transfus*2010 Apr;8(2):94-9.
21. Loh TP, Saw S, Chai V, Sethi SK. Impact of phlebotomy decision support application on sample collection errors and laboratory efficiency. *Clin Chim Acta Jan 30*;412(3-4):393-5.
22. Gosselin RC, Janatpour K, Larkin EC, Lee YP, Owings JT. Comparison of samples obtained from 3.2% sodium citrate glass and two 3.2% sodium citrate plastic blood collection tubes used in coagulation testing. *Am J Clin Pathol*2004 Dec;122(6):843-8.



23. Kratz A, Stanganelli N, Van Cott EM. A comparison of glass and plastic blood collection tubes for routine and specialized coagulation assays: a comprehensive study. *Arch Pathol Lab Med*2006 Jan;130(1):39-44.
24. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC. Influence of two different buffered sodium citrate concentrations on coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinolysis*2005 Jul;16(5):381-3.
25. Saigo K, Sakota Y, Masuda Y. [EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: clinical aspects and laboratory tests]. *Rinsho Byori*2005 Jul;53(7):646-53.
26. Sharratt CL, Gilbert CJ, Cornes MC, Ford C, Gama R. EDTA sample contamination is common and often undetected, putting patients at unnecessary risk of harm. *Int J Clin Pract*2009 Aug;63(8):1259-62.
27. Salvagno GL, Lippi G, Bassi A, Poli G, Guidi GC. Prevalence and type of pre-analytical problems for inpatients samples in coagulation laboratory. *J Eval Clin Pract*2008 Apr;14(2):351-3.
28. Van Geest-Daalderop JH, Mulder AB, Boonman-de Winter LJ, Hoekstra MM, van den Besselaar AM. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. *Clin Chem*2005 Mar;51(3):561-8.
29. Polack B, Schved JF, Boneu B. Preanalytical recommendations of the 'Groupe d'Etude sur l'Hemostase et la Thrombose' (GEHT) for venous blood testing in hemostasis laboratories. *Haemostasis*2001 Jan-Feb;31(1):61-8.
30. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC. Short-term venous stasis influences routine coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinolysis*2005 Sep;16(6):453-8.
31. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC. Venous stasis and routine hematologic testing. *Clin Lab Haematol*2006 Oct;28(5):332-7.
32. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Guidi GC. Influence of short-term venous stasis on clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med*2005;43(8):869-75.

33. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Manguiera C, Sumita N, et al. New ways to deal with known preanalytical issues: use of transilluminator instead of tourniquet for easing vein access and eliminating stasis on clinical biochemistry. *Biochemia Medica*2011;21(2).
34. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Scartezini M, Guidi GC, et al. Transillumination: a new tool to eliminate the impact of venous stasis during the procedure for the collection of diagnostic blood specimens for routine haematological testing. *Int J Lab Hematol* Mar 17.
35. Lima-Oliveira G, Salvagno GL, Lippi G, Montagnana M, Scartezini M, Picheth G, et al. Elimination of the venous stasis error for routine coagulation testing by transillumination. *Clin Chim Acta*2011 Jul 15;412(15-16):1482-4.
36. Hallworth M, Hyde K, Cumming A, Peake I. The future for clinical scientists in laboratory medicine. *Clin Lab Haematol*2002 Aug;24(4):197-204.
37. Young DS. *Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests 3ed.* Washington: AACC Press; 2007.
38. CLSI. *Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture.* NCCLS H3-A6. 6 ed2007.
39. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem*2002 May;48(5):691-8.
40. PICHETH G, YOKOO AA, REGO FGM, COSTA CD, MELO SF, FADEL-PICHETH CMT. Controle de qualidade da glicemia: um estudo interlaboratorial. *RBAC*2001;33(4):171-4.
41. COOPER WG. *Lições básicas em laboratório de controle de qualidade.* California: Bio-Rad Laboratories; 2000.
42. ADA. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* *Diabetes Care*2010;33:S62-S9.



A Comissão de Análises Clínicas do Conselho Federal de Farmácia é composta pelos seguintes farmacêuticos:



Lenira da Silva Costa
leniradasilvacosta@bol.com.br



José Gildo da Silva
j.gildo@uol.com.br



Luiz Arno Lauer
luiz.lauer@terra.com.br



Jerolino Lopes Aquino
jerolino@carloschagas.com.br
sbac-mt@carloschagas.com.br



Maria Cristina Ferreira Rodrigues
cristinarodrigues@terra.com.br
m.cristinafr@hotmail.com



Mário Martinelli Júnior
mmartinelli_jr@yahoo.com.br

GABRIEL LIMA-OLIVEIRA

Mestre em Análises Clínicas – UFPR

Doutorando – UFPR/ Verona University

Co-Editor da Revista Brasileira de Análises Clínicas – RBAC

Auditor Externo do Sistema Nacional de Acreditação - DICQ/SBAC

Membro Ativo da American Association for Clinical Chemistry – AACC

Secretário Técnico Comitê Setorial MERCOSUL de Análises Clínicas 2011/2012 – CSM20

Delegado da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas do Estado de São Paulo –SBAC-SP

O farmacêutico Gabriel Lima-Oliveira participa da elaboração deste encarte a convite desta Comissão.